

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平9-500855

(43) 公表日 平成9年(1997) 1月28日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

B 6 5 D 83/38

B 0 5 B 9/04

識別記号

庁内整理番号

0333-3E

9267-4F

F I

B 6 5 D 83/14

B 0 5 B 9/04

A

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁)

(21) 出願番号 特願平7-505814  
(86) (22) 出願日 平成6年(1994) 6月17日  
(85) 翻訳文提出日 平成8年(1996) 1月10日  
(86) 国際出願番号 PCT/US 94/06918  
(87) 国際公開番号 WO 95/03984  
(87) 国際公開日 平成7年(1995) 2月9日  
(31) 優先権主張番号 08/098, 605  
(32) 優先日 1993年7月28日  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, JP

(71) 出願人 ミネソタ マイニング アンド マニフ  
ァクチャリング カンパニー  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427,  
セントーポール, ポスト オフィス ボッ  
クス 33427, スリーエム センター (番  
地なし)  
(72) 発明者 クウォン, オーセウン  
アメリカ合衆国, ミネソタ 55133-3427,  
セントーポール, ポスト オフィス ボッ  
クス 33427 (番地なし)  
(74) 代理人 弁理士 石田 敬 (外3名)

(54) 【発明の名称】 エアゾール送出装置における使用のためのシール

(57) 【要約】

ケーシング部材 (14)、弁棒 (12)、および膜板 (16) を含む、エアゾールを送出するための装置。膜板 (16) は、(a) 100重量部の、約80~約95モル%のエチレンおよび合計約5~約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに (b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含むゴムのブレンドを含む。スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーは、ポリオレフィン中に均一に分散されている。ブレンドは、好ましくは65~85のショアーA硬度を有する。

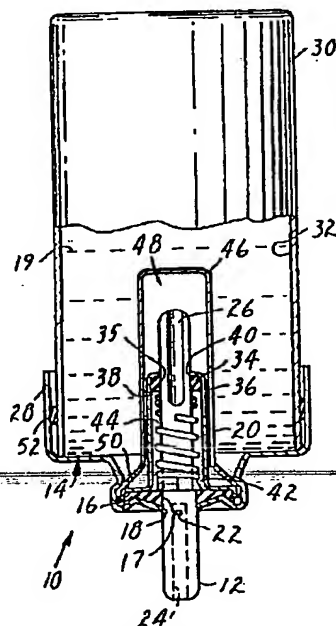


FIG. 1

BEST AVAILABLE COPY

## 【特許請求の範囲】

1. 弁棒、膜板開口部を定める壁体を有する膜板、およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含む、エアゾールを送出するための装置であって、前記弁棒が前記膜板開口部および前記ケーシング開口部を通り、前記膜板開口部と滑ることのできるシール連結状態にあり、そして、前記膜板が前記ケーシング部材とシール連結状態にあり、(a) 100重量部の、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに(b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含む熱可塑性エアゾールを含むブレンドを含み、

ここで、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーがポリオレフィン中に均一に分散されている装置。

2. 漏れ速度試験法に従い試験した場合に、膜板が約300mg/年よりも少ない漏れ速度を示す、請求項1記載の装置。

3. さらに、タンクシール開口部を定める壁体を有するタンクシール、および予め決められた容量の、入口端、入口開口部、および出口端を有する、計量タンクを含む装置であって、前記出口端が前記膜板とシール連結状態にあり、前記弁棒が前記入口開口部および前記タンクシール開口部を通り、前記タンクシール開口部と滑ることのできる連結状態にあり、かつ前記タンクシールが前記計量タンクの入口端とシール連結状態にあり、そして、前記弁棒が拡張された閉鎖位置（ここで前記計量タンクの入口端は開口し、前記出口端は閉鎖されている）と、圧縮された開放位置（ここで、前記計量タンクの入口端は実質的にシールされ、前記出口端は開口されている）との間で移動可能である、請求項1記載の装置。

4. 前記ケーシング部材が配合室を定める、請求項3記載の装置。

5. 前記配合室が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含むエアゾール配合物を含む、請求項4記載の装置。

6. 前記配合物が、エアゾール噴射剤として作用するに有効な量の1, 1, 1

、2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、および吸入で予め決められた数の治療に有効な剂量を与えるに十分な量の医薬を含む医薬配合物である、請求項5記載の装置。

7. 前記医薬がアルブテロールスルフェートである、請求項6記載の装置。

8. 前記医薬がベクロメタゾンジプロピオネートである、請求項6記載の装置。

。

9. 前記医薬がピルブテロールアセテートである、請求項6記載の装置。

10. 前記配合物がさらに極性の補助溶剤を含む、請求項5記載の装置。

11. 前記極性の補助溶剤がエタノールである、請求項10記載の装置。

12. 弁棒、

(a) 100重量部の、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに

b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含むゴム（ここで、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーはポリオレフィン中に均一に分散されている）を含む膜板（前記膜板は膜板開口部を規定する壁体を有する）、および

配合室およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含む、エアゾールを送出するための装置であって、前記弁棒が前記膜板開口部および前記ケーシング開口部を通り、前記膜板開口部と滑動可能なシール連結状態にあり、そして、前記膜板が前記ケーシング部材とシール連結状態にあり、前記装置がその配合室中に医薬エアゾール配合物を含んでおり、前記膜板が前記医薬エアゾール配合物に暴露した場合に寸法変化に対して安定である、装置。

13. 前記医薬エアゾール配合物が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含む、請求項12記載の装置。

14. 前記エラストマーが65～85のショアーA硬度を有する、請求項1記載の装置。

15. 前記エラストマーが75～83のショアーA硬度を有する、請求項1記

載の装置。

16. 前記エラストマーが約40よりも小さい圧縮永久歪を有する、請求項1記載の装置。

## 【発明の詳細な説明】

### エアゾール送出装置における使用のためのシール

#### 技術分野

本発明は、エアゾールを送り出すための装置に関する。他の態様において、本発明は、シール部材に関する。さらに他の態様において、本発明は、エアゾールを送出するための装置における使用のためのシール部材に関する。

#### 関連技術の説明

通常のクロロフルオロカーボン噴射剤を含むエアゾール配合物の継続使用は、このような噴射剤の大気中のオゾン減少における役割が疑われる故に、議論されてきた。従って、代替噴射剤、例えば、HFC-134a (1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタン) およびHFC-227 (1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン) を基剤とする配合物が、大気中のオゾン減少の原因となると考えられるそれら通常の噴射剤と取り替えるために開発されてきている。

エアゾール配合物用の容器は、通常、弁フェルールに結合されたバイアル本体を含む。弁フェルールは、配合物が分配される弁棒を含む。一般に、弁フェルールは、容器から噴射剤の漏れを防ぐと同時に弁棒の逆の移動を可能にするようにしたゴム弁シール（膜板）を含む。これらゴム弁シールは、通常、熱硬化性ゴム、例えば、ブチルゴム、ブタジエン-アクリロニトリル（“Buna”）ゴム、およびネオプレン（ポリクロロイソプレン）からなり、これらは弁シールに仕上げられる前に加硫剤と配合される。

いくつかの通常のエアゾールを送出するための装置は、HFC-134aまたはHFC-227に関連して用いた場合に、害された性能を受けることがわかってきた。これら代替の噴射剤を基剤とするエアゾール配合物を含む膜板としての使用に適切な材料の選択は、シール材料と、噴射剤を含む、配合物成分との間の相互作用によって複雑にされる。ネオプレン（ポリクロロブレン）、ブチルゴム、またはブタジエン-アクリロニトリル “Buna” ゴムの膜板を含む通常の装置は、ある種の配合物からのHFC-134aまたはHFC-227の時間当

たりの実質的な漏れを生じる。特に、低容積の配合物、例えば、吸入療法におけ

る使用のための医薬配合物において、この漏れは、配合物における活性成分の濃度の実質的な増加を起こし、結果として不適当な剂量を送出させてしまう。さらに、いくつかの配合物では、弁棒は、作動サイクルの間に粘着し、休止し、またはのろのろと動く傾向にある。

ある種の熱可塑性エラストマーは、エアゾールキャニスターにおける改良されたシール材料としての使用が見いだされた。例えば、ある種のスチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含む弁シールは同じ承継人の係続中の出願07/878041に開示されている。また、エチレンとブテン、ヘキセンまたはオクテンのいずれかとのある種のコポリマーを含む弁シールは、PCT/US91/09726 (Marecki) において開示されている。

#### 発明の概要

本発明は、弁棒、膜板開口部を定める壁体を有する膜板、およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含む、エアゾールを送出するための装置であって、弁棒が膜板開口部およびケーシング開口部を通り、膜板開口部と滑ることのできるシール連結状態にあり、そして、膜板がケーシング部材とシール連結状態にあり、(a) 100重量部の、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに(b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含むゴムを含むブレンドを含み、

ここで、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーがポリオレフィン中に均一に分散されている装置を提供する。ブレンドは好ましくは65～85のショアーA硬度を有する。

本発明は、さらに、上記弁棒、膜板、およびケーシング部材に加えて、タンクシール開口部を定める壁体を有するタンクシール、および予め決められた容量の、入口端、入口開口部、および出口端を有する、計量タンクを含む、エアゾールを送出するための規制剂量装置であって、出口端が膜板とシール連結状態にあり、弁棒が入口開口部およびタンクシール開口部を通り、タンクシール開口部と

滑ることのできる連結状態にあり、かつタンクシールが計量タンクの入口端とシール連結状態にあり、そして、弁棒が伸長された閉鎖位置（ここで計量タンクの入口端は開口し、出口端は閉鎖されている）と、圧縮された開放位置（ここで計量タンクの入口端は実質的にシールされ、出口端は開口されている）との間で移動可能である、装置を提供する。

好ましい態様において、ケーシング部材は配合室を定め、さらに好ましい態様において、配合室は噴射剤を含むエアゾール配合物を含み、前記噴射剤は1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含む。

本発明は、さらに、弁棒、膜板開口部を定める壁板を有する上記膜板、ならびに配合室およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含む、エアゾールを送出するための装置であって、弁棒が膜板開口部およびケーシング開口部を通り、膜板開口部と滑ることのできるシール連結状態にあり、かつ膜板がケーシング部材とシール連結状態にあり、装置が医薬エアゾール配合物をその配合室中に含んでおり、そして、膜板が医薬エアゾール配合物に暴露した場合に寸法変化に対して安定である、装置を提供する。

本発明の装置は、噴射剤としてのHFC-134aまたはHFC-227を含むエアゾール配合物に関して特に使用できるようになる。特に、本発明の装置は、噴射剤が点火の時に膜板と弁棒との間の境界面を介して漏れる「サイドストリーミング」の発生を避け、あるいは最小限にする。また、通常の熱硬化性ゴム膜板を含む装置と比較して、操作の漏れおよび平滑性が本発明の装置においていくつかの配合物で改良される。

#### 図面の簡単な説明

図面は、図1および2によって表される。

図1は、弁棒が伸長された閉鎖位置にある、本発明の装置のひとつの実施例の部分断面図である。

図2は、弁棒が圧縮された開放位置にある、図1に示された実施例の部分断面図である。

#### 発明の詳細な説明

ここで用いられる場合、「1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに暴露された場合に寸法変化に対して安定」なる語は、約1.0 mm (0.040インチ)の厚さ、約2.5 mm (0.10インチ)の内径、および約8.6 mm (0.34インチ)の外径を有する膜板が、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンに21日間20℃で浸透させ（例えば、液中に入れる）、下記に述べる膨潤試験法に従い分析した場合に、8%（またはより少ない%が述べられているならば、より少ない）以内にその元の内径および外径を保持することを意味する。同様に、いずれの他の物質（例えば、HFC-227またはエアゾール配合物）に対して暴露した場合の寸法変化に対する材料安定は、浸透させる液体としてその物質を用いる以外は同様に規定される。

シールされた室からの噴射剤または他の配合物成分、特に噴射剤、例えば、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンおよび1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンの漏れを最小限にし、および／または防ぐために、本発明はシール部材を含む装置を提供する。シール部材は、エアゾール配合物、好ましくは医薬エアゾール配合物に関連して使用に適する膜板の形態であり、そして好ましくは下記に述べる漏れ速度試験法に従い試験した場合に、約500 mg/年よりも少ない、より好ましくは約300 mg/年よりも少ない漏れ速度を示す。

本発明の装置において使用に適するシール部材は、ポリオレフィン成分を含むブレンドを含む。この成分は、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンのコポリマーを含む。これらのランダムコポリマーは、好ましくは約0.87 g/cm<sup>3</sup>～0.92 g/cm<sup>3</sup>の間の密度を有する。ショアーA硬度は、好ましくは約40～約95、より好ましくは約50～約75の間である。好ましいメルトインデックス範囲は、約0.8 g/10分～約2.0 g/10分 (ASTMD 1238) である。

好ましい材料は、約80モル%のエチレンおよび約20モル%の1-ブテンのコポリマーを含み、0.884 g/cm<sup>3</sup> (ASTMD-1505)の密度および約0.8 g/10分 (ASTM D 1238)のメルトインデックスを有する、FLEXOMER (商標) DFDB 1085ポリオレフィン (ユニオンカーバイド) である。



ポリオレフィンに含まれる適当な他の材料は、

FLEXOMER (商標) DFDA 1138 NTポリオレフィン (ユニオンカーバイドから商業的に入手可能)、約91モル%のエチレンおよび約9モル%の1-ブテンのコポリマーを含み、 $0.900 \text{ g/cm}^3$  (ASTM D-1505) の密度および $0.4 \text{ g/10分}$  (ASTM D-1238) のメルトインデックスを有するポリオレフィン、

FLEXOMER (商標) DFDA 1137 NT7ポリオレフィン (ユニオンカーバイドから商業的に入手可能)、約91モル%のエチレンおよび約9モル%の1-ブテンのコポリマーを含む熱可塑性エラストマー (このコポリマーは、 $0.905 \text{ g/cm}^3$  (ASTM D-1505) の密度および $1.0 \text{ g/10分}$  (ASTM D-1238) のメルトインデックスを有するとされている) 、

約90モル%のエチレンおよび約10モル%の1-ブテンのコポリマーを含み、 $0.900 \text{ g/cm}^3$  (ASTM D 1505) の密度および約 $1.0 \text{ g/10分}$  (ASTM D 1238) のメルトインデックスを有する、FLEXOMER (商標) 1491 NT7ポリオレフィン (ユニオンカーバイド) 、

約92モル%のエチレンおよび約8モル%の1-ブテンのコポリマーを含み、 $0.905 \text{ g/cm}^3$  (ASTM D 1505) の密度および約 $0.85 \text{ g/10分}$  (ASTM D 1238) のメルトインデックスを有する、FLEXOMER (商標) 9020 NT7ポリオレフィン (ユニオンカーバイド) 、ならびに、

約80モル%のエチレンおよび約20モル%の1-ブテンのコポリマーを含み、 $0.900 \text{ g/cm}^3$  (ASTM D 1505) の密度および約 $5.0 \text{ g/10分}$  (ASTM D 1238) のメルトインデックスを有する、FLEXOMER (商標) 9042 NTポリオレフィン (ユニオンカーバイド) を含む

---

上記したポリオレフィンの2種またはそれ以上のブレンドを用いることもできる。

この種の適当なポリオレフィンは、当業者に公知の方法を用いて製造すること

ができる。

本発明の装置に有用なシール部材は、また、少なくとも10重量部(100重量部のポリオレフィン成分に基づく)の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマー(SEBSコポリマー)を含有するゴムを含む。このゴムは、所望によりさらに、ポリオレフィン、例えば、ポリプロピレンを含み、さらに所望により、シロキサン、例えば、ポリジメチルシロキサンまたはポリメチルオクチルシロキサンを含む。これらのブロックコポリマーは、好ましくは約0.87 g/cm<sup>3</sup>~約0.97 g/cm<sup>3</sup>、より好ましくは約0.89 g/cm<sup>3</sup>~0.91 g/cm<sup>3</sup>の間の密度を有する。ショアーA硬度は、好ましくは約40~約95の間、より好ましくは約50~約75の間である。

この種のある適当なゴムは、商業的に入手可能である。他のものは、当業者に周知であり、例えば、米国特許第4386179号、第4481323号、および第4511354号(これらは全て参照によりここに取り込まれる)、ならびに「Thermoplastic Elastomers, A Comprehensive Review」、N. R. Leggeら、編集、Hanser Publishers、New York、1987年、第47~66頁に開示された方法を用いて製造することができる。好ましいゴムは、

KRATON (商標) Gゴム(Shell Chemical Co.、Houston、TX)、例えば、

KRATON G 1657ゴム、すなわち、65のショアーA硬度を有する、13/87のスチレンとエチレン/ブチレン比を有し、約35%のスチレン-エチレン/ブチレンジブロックコポリマーを含む、SEBSコポリマーを含む材料、

KRATON G-1651ゴム、すなわち、32/68のスチレンとエチレン/ブチレン比を有するSEBSコポリマーを含む材料、

KRATON G-1650ゴム、すなわち、75のショアーA硬度および25℃で8000 cpsのブルックフィールド粘度(25重量%の純ポリマー濃度で測定)を有する、29/71のスチレン-エチレン/ブチレン比を有するSEBSコポリマー、

KRATON G-1652ゴム、すなわち、75のショアーA硬度および25℃で1350 cpsのブルックフィールド粘度（25重量%の純ポリマー濃度で測定）を有する、29/71のスチレン-エチレン/ブチレン比を有するSEBSコポリマー、

C-FLEX（商標） R70-001（Concept Polymer Technologies）、すなわち、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度および0.25 g/10分のメルトインデックスを有する、ポリプロピレン、ジメチルシロキサン、および鉱油で改質されたスチレン-エチレン/ブチレン-スチレン（SEBS）ブロックコポリマーを含む材料、

C-FLEX（商標） R70-051、すなわち、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度および2.7 g/10分のメルトインデックスを有する、米国特許第4613640号（Deislerら、この全開示は参照によりここに取り込まれる）に記載されたようにポリプロピレン、鉱油、およびポリメチルオクチルシランで改質されたSEBSブロックコポリマーを含む材料、

C-FLEX（商標） R70-041、すなわち、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度を有する、ポリプロピレンおよびポリジメチルシロキサンで改質されたSEBSブロックコポリマーを含む材料、

C-FLEX（商標） R70-085、すなわち、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度を有する、ポリプロピレン、鉱油、およびポリメチルオクチルシロキサンを含むシロキサンで改質されたSEBSブロックコポリマーを含む材料、

C-FLEX（商標） R70-003、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度を有する、ポリジメチルシロキサン、ポリプロピレン、および鉱油で改質されたSEBSブロックコポリマーを含む材料、および

C-FLEX（商標） R70-026、 $0.90\text{ g/cm}^3$ の密度を有する、ポリプロピレン、ポリジメチルシロキサン、および鉱油で改質されたSEBSブロックコポリマーを含む材料

---

を含む。

膜板が弁中に導入され、弁がエアゾールキャニスター上にひだを付されるときに、膜板は圧縮される。SEBSコポリマーを含むゴムは、ブレンドにおいて、

弁がその場所にひだを付されるときに、膜板が少なくとも約80%のその元の厚さを保持するほどの硬度および弾性を有するエラストマーを与えるに有効な量で存在する。有効な量を構成する量は、当業者により容易に選択することができ、ブレンド中のそのポリオレフィンおよびそのゴムに依存して変化する。しかしながら、一般に、ブレンドは、少なくとも10重量部、より好ましくは少なくとも20重量部の、最も好ましくは少なくとも40重量部のSEBSコポリマーを含む。

ブレンドのポリオレフィン成分は、ゴムが実質的に均一に分散される半結晶プラスチックマトリックスを与える。実質的に均一な分散において、ゴム粒子は好ましくは約10 $\mu$ mよりも小さい、より好ましくは約5 $\mu$ mよりも小さい平均サイズを有する。ゴムが実質的にポリオレフィンマトリックス中において凝集されていないことが好ましい。

エアゾール弁における膜板の過度な膨張または収縮は、弁棒と膜板との間に効果のない動的シールを引き起こしてしまうことがわかった。しかしながら、上記ブレンドは、1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンに暴露した場合に、寸法安定であることがわかった。ブレンドは、膜板寸法が約8%以下、好ましくは約5%以下、最も好ましくは約3%以下変化するくらい、寸法変化に対して安定（この語は上記した通り）であることが好ましい。

本発明において使用に適するブレンドのショアーA硬度は、好ましくは約65～約85、より好ましくは約75～83である。さらに、ブレンドは、膜板と他の装置の構成部材（例えば、添付した図面に示した装置の弁フェルールおよび計量タンク）との間の静的シールが装置の寿命を越えて適当に保持されるために、適当な圧縮永久歪を有することが好ましい。圧縮永久歪は、ASTM D 395（参照によりここに取り込まれる）によって測定することができる。約40よりも少ない、より好ましくは約35よりも少ない、最も好ましくは約20よりも少ない値が望ましい（ASTM D 395の方法Bに従い、70時間、20℃で測定）。

シール部材が製造されることのできるポリマーブレンドは、当業者に周知の通

常のポリマーブレンディング技術、例えば、スクリュウ押出（一軸スクリュウまたは二軸スクリュウ）によって、またはブレンダー中で製造することができる。しかしながら、成分をブレンドするために用いられる方法は、ポリオレフィン中にゴムの実質的に均一な分散を与えることが重要である。一般に、ブレンディングは、ブレンディングのためにポリマー成分を軟らかくするに十分高いが、ポリマー成分を分解するほど高くない温度（例えば、150℃～250℃）で行われる。ブレンディングは、実質的に均一な分散を与えるに十分な時間行われる。特定な条件は、ブレンドのその成分に従って変化され、当業者によって容易に選択されることができる。

膜板は、当業者に周知の通常の技術、例えば、圧縮成形、押出、および射出成形によって製造されることができる。

本発明の装置を図面を参照にしながら説明する。図1は、装置10、圧縮弁棒12、ケーシング部材14、および膜板16を示す。ケーシング部材はケーシング開口18を定める壁体を有し、膜板は膜板開口17を定める壁体を有する。弁棒は、膜板開口を通り、膜板開口と滑ることのできるシール連結状態にある。膜板はケーシング部材14ともシール連結状態にある。膜板16はエラストマーシール部材を表す。このようなシール部材は、1片であってもよく、あるいは堆積状態に配列された複数の薄い層の形態であってもよい。

図示した実施例は、薬剤配合物での使用に適する装置である。図示した実施例における膜板は、ケーシング部材と有効なシールを形成するに十分な厚さ、好ましくは約0.125mm（0.005インチ）～約1.25mm（0.050インチ）の単一片である。それは、約8.6mm（0.340インチ）の外径、および弁棒と有効なシールを形成するに十分な内径を有する。約2.79mm（0.110インチ）の外径を有する弁棒が通常用いられるので、適当な膜板の内径は、約2.03mm（0.080インチ）～約2.67mm（0.105インチ）の範囲であってよい。他の一般的なタイプの装置での使用に適当な膜板の寸法

---

は、当業者によって容易に選択されることができる。

弁棒12は、膜板開口部17と滑ることのできる連結状態にある。コイルバネ20は、図1に示すように、伸長された閉鎖位置において弁棒を保持している。

弁棒12は、弁棒中の出口室24と連続したオリフィス22を定める壁体を有する。弁棒は溝26を定める壁体も有する。

図示した実施例において、ケーシング部材14は、取付けカップ28およびキャニスター体30を含み、配合室32を定める。図示した実施例は、さらにタンクシール開口部35を定める壁体を有するタンクシール34、ならびに入口端38、入口開口部40、および出口端42を有する計量タンク36を含む。計量タンクは、予め決められた容量（例えば、50 $\mu$ L）の計量室44を定める壁体も有する。計量タンク36の出口端42は、膜板16とシール連結状態にあり、弁棒12は、入口開口部40を通り、タンクシール34と滑動可能な連結状態にある。

装置10が懸濁エアゾール配合物での使用に意図されている場合、さらに、取付けカップ28に固定され、かつ保持室48および開口部50を定める壁体を有する保持カップ46を含む。溶液エアゾール配合物での使用に意図されるならば、保持カップ46は任意である。また、取付けカップ28およびキャニスター体30によって定められる配合室32を実質的にシールするOリングの形態のシール部材52が装置10に示されている。シール部材52は、好ましくは上記エラストマーを含む。

装置10の操作を図1および2において説明する。図1において、装置は伸長された閉鎖位置にある。開口部50は、保持室48および配合室32の間を連続して開口させ、従って、エアゾール配合物を保持室に入れさせる。溝26は、保持室および計量室44の間を連続して開口させ、従って、予め決められた量のエアゾール配合物を入口開口部40を介して計量室に入れさせる。膜板16は、計量タンクの出口端42をシールする。

図2は、圧縮された開放位置における装置10を示す。弁棒12が下げられているので、入口開口部40およびタンクシール開口部35が実質的にシールされて、そのため計量室44中に配合物の計量剤量を分離するように、溝26はタンクシール34に対して移動される。さらに、弁棒の降下は、オリフィス22を開口部18を通り抜けさせ、そして計量室中に入れ、その結果として計量剤量が周囲圧に暴露される。噴射剤の迅速な気化は、計量剤量をオリフィスを通させ、出

口室24中に、そして出口室24を通させることになる。装置10は、患者によって得られたエアゾールの吸入を促進するアクチュエーターと組み合わせて通常用いられる。

本発明の特に好ましい装置は、実質的に上記され、図面に示された計量剤量形態である。例えば、他の特定の形態、計量剤量あるいは他の場合は、当業者に周知であり、適当である。例えば、米国特許第4819834号(Thiel)、第4407481号(Bolton)、第3052382号(Gawthrop)、第3049269号(Gawthrop)、第2980301号(DeGorster)、第2968427号(Meshberg)、第2892576号(Ward)、第2886217号(Thiel)、および第2721010号(Meshberg)(全て参照によりここに取り込まれる)に記載された装置は、ここに記載された一般的な関係の弁棒、膜板、およびケーシング部材を含む。一般に、このようなアセンブリーからの成分、特に噴射剤の漏出を最小限にしかつ／または防ぐために役立ついずれかの、および全てのシール部材(例えば、膜板、シール、およびガスケット)は、上記エアゾールを含んでいてもよい。

本発明の装置は、特に、HFC-134aまたはHFC-227を含む噴射剤を含むエアゾール配合物で使用する事ができる。いかなるこのような配合物をも用いることができる。医薬配合物が好ましい。

好ましい医薬配合物は、一般に、エアゾール噴射剤として作用するに有効な量のHFC-134aまたはHFC-227、医薬は、局所的なまたは全身的な作用を有し、吸入による使用に適当な医薬、および所望の配合希釈剤を有する。肺に局所的な効果を有する例となる医薬は、気管支拡張薬、例えば、アルブテロール、ホルモテロール、ピルブテロール、およびサルメテロール、ならびにその薬学的に許容される塩および誘導体、そしてステロイド、例えば、ベクロメタゾン、フルチカゾン、およびフルニソリド、ならびにその薬学的に許容される塩、誘導体、溶媒化合物、および包接体を含む。全身的な効果を有する例となる医薬は、ペプチド、例えば、インシュリン、カルシトニン、インターフェロン、コロニー刺激因子、および成長因子を含む。医薬は、吸入によって予め決められた数の治療に有効な剂量を与えるに十分な量で配合物中に存在し、これは、配合物中の

その医薬を考慮して当業者により容易に決定することができる。所望の希釈剤は、例えば、EP-A-372777 (Purwalら、参照によりここに取り込まれる) に開示されたもの、および当業者に周知の他のものを含む。

本発明の装置のその形状に依存して、医薬エアゾール配合物は、本発明のエアゾールキャニスター中に、例えば、常温充填または低温充填法によって、充填することができる。配合物は、次いで、エアゾールアクチュエーターにエアゾールキャニスターを結合し、かつ配合物をアクチュエーターによって分配することによる吸入によって投与することができる。

#### 試験方法

膜板を次のように試験した。

##### 漏れ速度

エアゾールキャニスター体 (1.0 mL) をエアゾール配合物で充填し、実質的に上記し、説明したように、選択されたサイズおよび材料の膜板を含む計量剤量弁を取り付ける。弁を、その機能を確認するために数回作動させる。充填された装置の質量を測定する。充填された装置を、示された条件下にある時間放置し、その後質量を再び測定する。時間による質量の損失を、一年に外挿し、mg/年で報告する。

後記の請求の範囲に用いられているように、「漏れ速度試験方法」は、エアゾール配合物としてHFC-134aを用い、2.79 mm (0.110インチ) の外径を有するステンレス鋼弁棒を有する、特定された膜板材料の膜板を備えた弁を用いる、上記のような25回の独立した測定を含む。膜板は、2.41 mm (0.095インチ) の内径を有し、および8.64 mm (0.34インチ) の外径を有する0.89 mm (0.035インチ) の厚さである。

##### 膨潤

約1.0 mm (0.040インチ) の厚さ、約2.5 mm (0.10インチ) の内径および約8.6 mm (0.34インチ) の外径を有する膜板を透明の密閉計量室 (Comes Maschinenbau AG、モーリン、スイス) に置く。セルを浸透液で満たし、表示した温度で表示した時間保管する。膜板の寸法をセルの窓を介して顕微鏡で膜板を見ることによって測定する。内径および外



径の変化を3回の独立した測定の平均として報告する。

#### サイドストリーミング

水を含むビーカー中にエアゾールキャニスターを逆向きの位置（弁を下）に保持する。水の高さを、ケーシング開口部は水中に沈むが、取付けカップの末端は沈まないようにする。弁を、弁棒をビーカーの底に対して下げることによって、作動させる。泡の給源を肉眼で視覚的に観測する。泡がケーシング開口部から流出するのが観測されれば、サイドストリーミングがあったとする。泡が弁棒からのみ流出する場合は、サイドストリーミングがなかったものとする。

#### 実施例

他に特記しない限り、ポリオレフィン成分およびSEBSブロックコポリマー成分またはスチレン-ブタジエーン-スチレンブロックコポリマー成分を含むブレンドを、成分ポリマーのドライブレンドとして製造し、Berstдорff共回転かみ合い二軸スクリュウ押出機（直径：40 mm、長さとの比：35、供給速度6.8 kg/h、スクリュウ速度：160 rpm、バレル温度：185℃、供給装置温度：50℃）中での二軸スクリュウ押出しによってブレンドした。得られた溶融物を、所望の開口を与えるようにシムを取り付けられたフラットフィルム押出ダイ（282℃）を介して冷却ローラー上に押し出した。得られたシートの厚さを、スクリュウの速度とローラーの速度の適当な選択によってコントロールした。他のブレンドを、ブレンドの成分の割合に従い選択されたパラメーターを用いて二軸スクリュウ押出によって製造した。

膜板を打ち抜き、実質的に、図面に示すようにしてステンレス鋼弁棒を含む計量剤エアゾール弁中に導入した。弁をエアゾールキャニスター上にひだ付けし、キャニスターを90重量%の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンおよび10重量%のエタノールを含むプラセボ配合物で満たした。

ブレンドの所定量を測定し、エアゾールキャニスターの漏れ速度を試験した。サイドストリーミングも評価した。結果を表1および2に示す。ここで、記入のないものは測定しなかったことを示す。

表 1							
材料	膜板 番号	ブレンド 比(重量 基準)	圧縮 永久歪 (%)	ショア -A 硬度	漏れ速 度 (mg /年)	サイドストリー ミング	
						初期	200 回押出
Buna <sup>1</sup>	1	---	7.8	82	390	なし	---
FLEXOMER DFDB 1085	2	---	53	79	130	全て	---
FLEXOMER DFDB 1085 / FLEXOMER DFDA 1137 <sup>5</sup>	3	100/11.1	35	82	---	12/20	---
	4	100/25	36	85	---	15/20	---
	5	100/43	38	87	---	10/20	---
	6	100/67	39	89	---	7/20	---
	7	100/100	38	91	---	7/20	---
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON D-1101 <sup>2</sup>	8	100/5.3	30	79	<<100 <sup>4</sup>	11/20	10/20
	9	100/11.1	30	78	<<100 <sup>4</sup>	19/20	11/20
	10	100/17.6	32	75	<<100 <sup>4</sup>	17/20	15/20
	11	100/25	33	76	<<100 <sup>4</sup>	16/20	10/20

表1 (続き)							
材料	膜板 番号	ブレンド 比(重量 基準)	圧縮 永久歪 (%)	ショア -A 硬度	漏れ速 度(mg /年)	サイドストリー ミング	
						初期	200 回押出
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON D-1102 <sup>3</sup>	12	100/5.3	32	79	<<100 <sup>4</sup>	19/20	17/20
	13	100/11.1	32	78	<<100 <sup>4</sup>	11/20	9/20
	14	100/17.6	34	76	<<100 <sup>4</sup>	15/20	16/20
	15	100/25	36	75	<<100 <sup>4</sup>	14/20	19/20

1. DB-218、American Gasket and Rubber、シラーク、イリノイから商業的に入手可能。
2. スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー、Shell Chemical。
3. スチレン-ブタジエン-スチレンブロックコポリマー、Shell Chemical。
4. 図示したような、弁フェルールとエアゾールキャニスターとの間にひだ付けされた追加のO-リングシールを含むエアゾールキャニスターを用いて測定。
5. 一軸スクリュウ押出機において製造された材料。

表 2							
材料	膜板 番号	ブレンド 比 (重量 基準)	圧縮 永久歪 (%)	ショア ーA 硬度	漏れ速 度 (mg /年)	サイドストリー ミング	
						初期	200 回押出
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON G-1657	16	100/5.3	39	78	<150	---	---
	17	100/11.1	34	78	<150	---	---
	18	100/25	---		<150	---	---
	19	100/43	---		<150	---	---
	20	100/67	---		<150	---	---
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON G-1650	21	100/5.3	30	78	<<100 <sup>1</sup>	---	5/20
	22	100/11.1	31	80	<<100 <sup>1</sup>	0/20	0/20
	23	100/17.6	29	77	<<100 <sup>1</sup>	1/20	1/20
	24	100/25	27	78	<<100 <sup>1</sup>	0/20	0/20
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON G-1651	25	100/5.3	35	80	<<100 <sup>1</sup>	11/20	12/20
	26	100/11.1	30	80	<<100 <sup>1</sup>	1/20	7/20
	27	100/17.6	28	78	<<100 <sup>1</sup>	1/20	3/20

表2 (続き)							
材料	膜板 番号	ブレンド 比 (重量 基準)	圧縮 永久歪 (%)	ショア A 硬度	漏れ速 度 (mg /年)	サイドストリー ミング	
						初期	200 回押出
FLEXOMER DFDB 1085 / KRATON G-1651	28	100/25	25	78	<<100 <sup>1</sup>	0/20	0/20
	29	100/25	26	77	<<100 <sup>1</sup>	5/20	---
	30	100/53.8	31	74	<<100 <sup>1</sup>	0/20	---
FLEXOMER DFDB 1085 / FLEXOMER DFDA 1137 / KRATON G-1651 <sup>2</sup>	31	44.4/55. 5/11.1	39	89	<<100 <sup>1</sup>	8/20	---
	32	53.3/ 46.7/33	32	83	<<100 <sup>1</sup>	0/20	---
	33	67/33/67	26	77	<<100 <sup>1</sup>	0/20	---
	34	83.3/ 16.7/67	25	75	<<100 <sup>1</sup>	0/20	---
	35	70/30/33	25	81	<<100 <sup>1</sup>	7/20	---
	36	88.9/11. 1/11.1	31	81	<<100 <sup>1</sup>	14/20	---

1. 図示したような、弁フェルールとエアゾールキャニスターとの間にひだ付けられた追加のOリングシールを含むエアゾールキャニスターを用いて測定。

5. 一軸スクリュウ押出。

表における結果は、表示の配合物を用いた場合、100重量部のポリオレフィンに基づいて10重量部よりも多いSEBSブロックコポリマーを有する膜板を備えるエアゾールキャニスターが、Bunaゴム膜板を備えるキャニスターよりも低い漏れ速度を有することを示している。このようなブレンドは、表示のポリオレフィン、ポリオレフィンブレンド、およびスチレン-ブタジエンスチレンブロックコポリマーを含むブレンドよりも少ない初期サイドストリーミングを示す。さらに、結果は、一軸スクリュウ押出機によるゴム成分のあまり有効でない分散により、一軸スクリュウ押出機中で製造したそれらの物質が二軸スクリュウ押出機を用いて製造したものと同様にはうまく作用しないことを示す。

上記で製造したポリオレフィン/SEBSブレンド膜板16~20および25

～30は、一般的に上記膨潤試験法に従って、11日間にわたりHFC-134a中、ならびにHFC-134aおよびエタノールの90/10（重量/重量/）混合物中において試験した。膜板は1%以内でそれらの寸法を保持した。

上記で製造したポリオレフィン/SEBSブレンド膜板25～30を、実質的に図示したような、ステンレス鋼弁棒を含む計量剤量エアゾール弁中に導入した。弁をエアゾールキャニスター上にひだ付けし、キャニスターを（重量に基づいて）HFC-134a（84.585%）、エタノール（15.0%）、オレイン酸（0.03%）、およびアルブテロールスルフェート（0.385%）を含む配合物で充填した。

【図1】

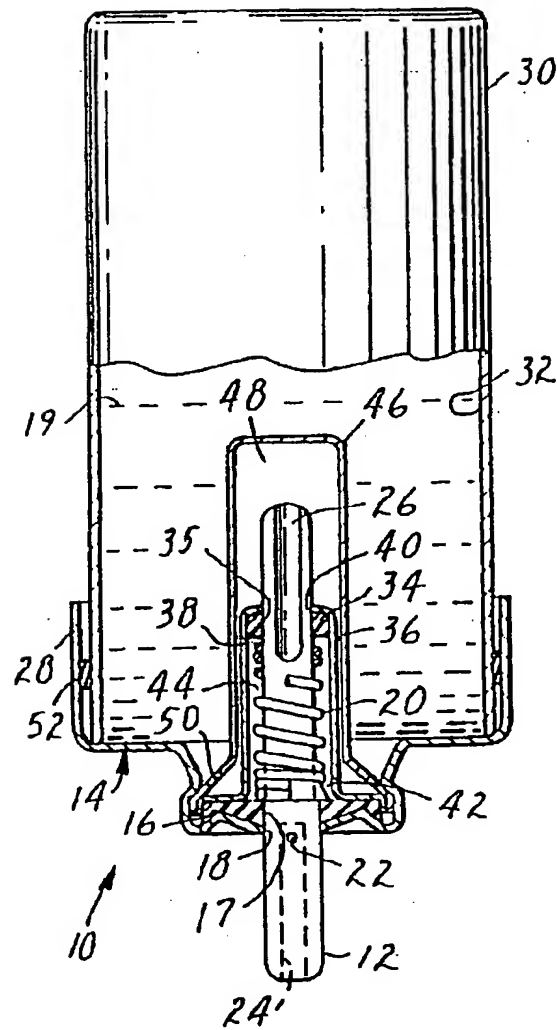


FIG.1

【図2】

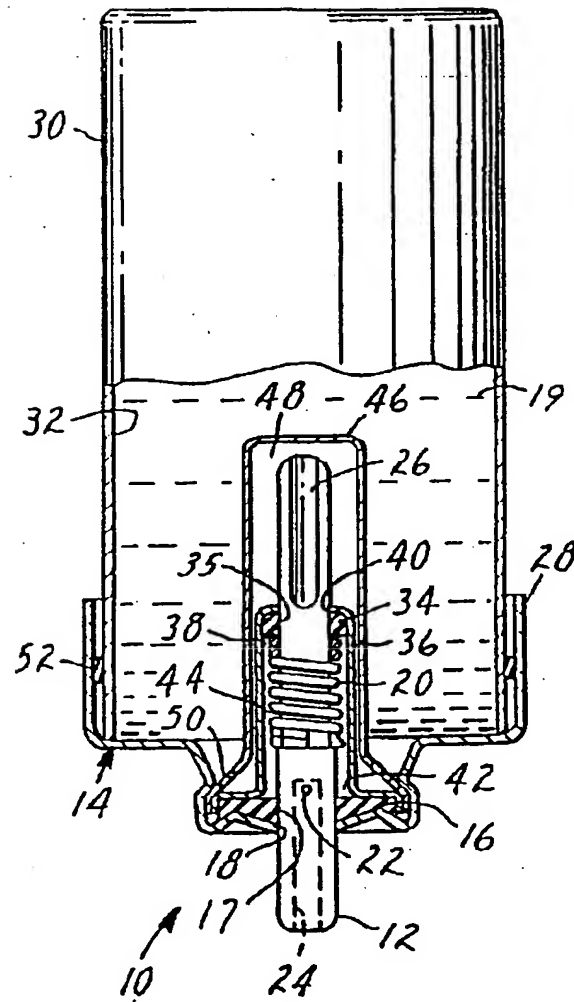


FIG. 2



【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1995年7月20日

【補正内容】

#### 明細書

たりの実質的な漏れを生じる。特に、低容積の配合物、例えば、吸入療法における使用のための医薬配合物において、この漏れは、配合物における活性成分の濃度の実質的な増加を起こし、結果として不適当な剂量を送出させてしまう。さらに、いくつかの配合物では、弁棒は、作動サイクルの間に粘着し、休止し、またはのろのろと動く傾向にある。

ある種の熱可塑性エラストマーは、エアゾールキャニスターにおける改良されたシール材料としての使用が見いだされた。例えば、ある種のスチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含む弁シールは同じ承継人の係続中の出願07/878041に開示されている。

WO-A-9211190は、弁棒、膜板開口部を定める壁体を有する膜板、およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含む、エアゾールを送出するための装置であって、弁棒が膜板開口部およびケーシング開口部を通り、膜板開口部と滑動可能なシール連結状態にあり、そして、膜板がケーシング部材とシール連結状態にあり、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマーを含む、装置を開示している。

本発明は、弁棒、膜板開口部を定める壁体を有する膜板、およびケーシング開口部を定める壁体を有するケーシング部材を含み、弁棒が膜板開口部およびケーシング開口部を通り、膜板開口部と滑動可能なシール連結状態にあり、そして、膜板がケーシング部材とシール連結状態にあり、約80～約95モル%のエチレンおよび合計約5～約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマーを含む、エアゾールを送出するための装置であって、前記膜板が、

(a) 100重量部の、前記ポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに

(b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含む熱可塑性エラ

ストマー

を含むブレンドを含み、

そして、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーがポリオレフィン中に均一に分散されている装置を提供する。ブレンドは好ましくは6

5~85のショアーA硬度を有する。

本発明は、さらに、上記弁棒、膜板、およびケーシング部材に加えて、タンクシール開口部を定める壁体を有するタンクシール、および予め決められた容量の、入口端、入口開口部、および出口端を有する、計量タンクを含む、エアゾールを送出するための規制剂量装置であって、出口端が膜板とシール連結状態にあり、弁棒が入口開口部およびタンクシール開口部を通り、タンクシール開口部と

#### 請求の範囲

1. 弁棒(12)、膜板開口部(17)を定める壁体を有する膜板(16)、およびケーシング開口部(18)を定める壁体を有するケーシング部材(14)を含み、前記弁棒(12)が前記膜板開口部(17)および前記ケーシング開口部(18)を通り、前記膜板開口部(17)と滑動可能なシール連結状態にあり、そして、前記膜板(16)が前記ケーシング部材(14)とシール連結状態にあり、約80~約95モル%のエチレンおよび合計約5~約20モル%の1-ブテンを含むポリオレフィンランダムコポリマーを含む、エアゾールを送出するための装置(10)であって、前記膜板(16)が、

(a) 100重量部の、前記ポリオレフィンランダムコポリマー、ならびに

(b) 100重量部のポリオレフィンに基づいて少なくとも10重量部の、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーを含む熱可塑性エラストマー

を含むブレンドを含み、

そして、スチレン-エチレン/ブチレン-スチレンブロックコポリマーがポリオレフィン中に均一に分散されている装置。

2. 漏れ速度試験法に従い試験した場合に、膜板が約300mg/年よりも少

ない漏れ速度を示すことを特徴とする、請求項1記載の装置。

3. さらに、タンクシール開口部(35)を定める壁体を有するタンクシール(34)、および予め決められた容量の、入口端(38)、入口開口部(40)、および出口端(42)を有する、計量タンク(36)を含む装置であって、前記出口端(42)が前記膜板(16)とシール連結状態にあり、前記弁棒(12)が前記入口開口部(40)および前記タンクシール開口部(35)を通り、前記タンクシール開口部(35)と滑動可能な連結状態にあり、かつ前記タンクシール(35)が前記計量タンク(36)の入口端(38)とシール連結状態にあり、そして、前記弁棒(12)が拡張された閉鎖位置[ここで前記計量タンク(36)の入口端(38)は開口し、前記出口端(42)は閉鎖されている]と、圧縮された開放位置[ここで、前記計量タンク(36)の入口端(38)は実質的にシールされ、前記出口端(42)は開口されている]との間で移動可能であることを特徴とする、請求項1または請求項2記載の装置。

4. 前記ケーシング部材(14)が配合室を定める、請求項3記載の装置。

5. 前記配合室が医薬エアゾール配合物を含み、前記膜板が前記医薬エアゾール配合物に暴露した場合に寸法安定であることを特徴とする、請求項4記載の装置。

6. 前記配合室が1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパンを含むエアゾール配合物を含むことを特徴とする、請求項4または請求項5記載の装置。

7. 前記配合物が、エアゾール噴射剤として作用するに有効な量の1, 1, 1, 2-テトラフルオロエタンまたは1, 1, 1, 2, 3, 3, 3-ヘプタフルオロプロパン、および吸入で予め決められた数の治療に有効な剤量を与えるに十分な量の医薬を含む薬剤配合物であることを特徴とする、請求項6記載の装置。

8. 前記医薬がアルブテロールスルフェートであることを特徴とする、請求項7記載の装置。

9. 前記医薬がベクロメタゾンジプロピオネートであることを特徴とする、請求項7記載の装置。

10. 前記医薬がピルブテロールアセテートであることを特徴とする、請求項7記載の装置。

11. 前記配合物がさらに極性の補助溶剤を含むことを特徴とする、請求項1～10のいずれかに記載の装置。

12. 前記極性の補助溶剤がエタノールである、請求項11記載の装置。

13. 前記エラストマーが6.5～8.5のショアーA硬度を有することを特徴とする、前記請求項のいずれかに記載の装置。

14. 前記エラストマーが7.5～8.3のショアーA硬度を有することを特徴とする、請求項13記載の装置。

15. 前記エラストマーが約40よりも小さい圧縮永久歪を有することを特徴とする、前記請求項のいずれかに記載の装置。

---

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Appl. No.  
PCT/US 94/06918

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 B65D83/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 B65D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 11190 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 9 July 1992 cited in the application see the whole document ----	1-13
A,P	WO,A,93 22221 (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 11 November 1993 see the whole document ----	1-15
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 16, no. 358 (C-0970) 4 August 1992 & JP,A,04 110 381 (SEKISUI CHEM CO LTD) 10 April 1992 see abstract -----	1, 12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \* "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \* "E" earlier document but published on or after the international filing date
- \* "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \* "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \* "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \* "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \* "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \* "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \* "Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 October 1994

Date of mailing of the international search report

25. 10. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patendaan 2  
NL - 2230 HY Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl,  
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Bridault, A

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/US 94/06918

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9211190	09-07-92	AU-A- 9167991	22-07-92
		EP-A- 0562032	29-09-93
		JP-T- 6504307	19-05-94
		NZ-A- 241170	27-04-94
		US-A- 5290539	01-03-94
WO-A-9322221	11-11-93	AU-B- 4238393	29-11-93

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☒ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

